



TRANSPLANTAÇÃO DE TIMO

Uma perspectiva literária dos últimos 10 anos

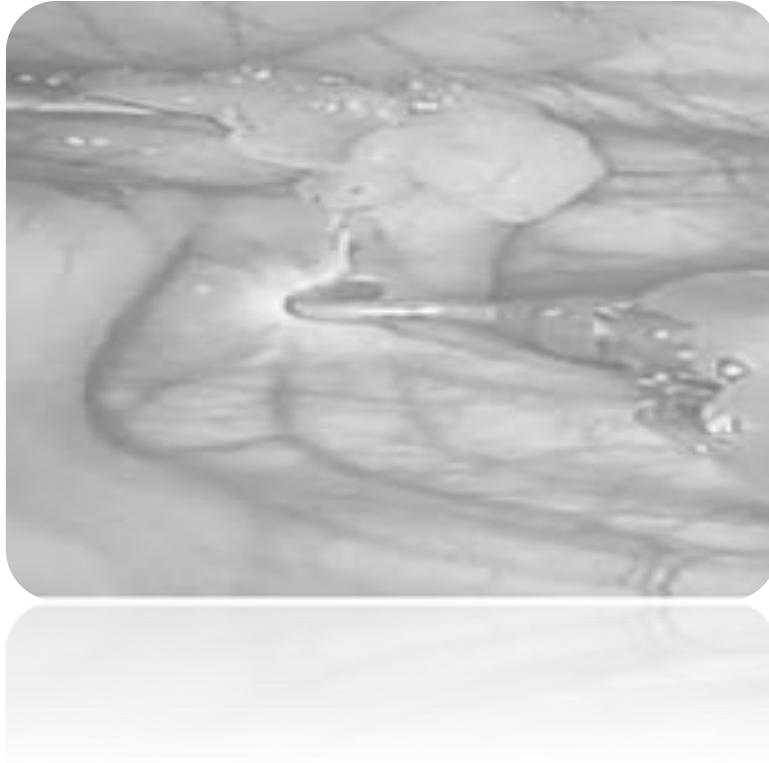
Teresa Loução de Almeida – nº10644

Orientadora: Professora Doutora Miroslava Gonçalves

Serviço de Cirurgia Pediátrica

Clínica Universitária de Pediatria

Directora: Professora Doutora Maria do Céu Machado



Wherever the art of Medicine is loved, there is also a love of Humanity.

Hipócrates

Índice

Resumo/ Abstract.....	04
1. Introdução.....	06
2. Objectivos.....	11
3. Revisão da literatura.....	12
3.1. Pré-transplantação.....	12
3.1.1. Dadores e receptores	
3.1.2. Processamento do material para transplante	
3.2. Transplantação.....	14
3.2.1. Técnica cirúrgica	
3.3. Pós-transplantação.....	15
3.3.1. <i>Outcomes</i> cirúrgicos	
4. Agradecimentos.....	17
5. Referências bibliográficas.....	18
6. Figuras e gráficos.....	20

Resumo

O timo localiza-se no mediastino anterior. Histologicamente divide-se em córtex e medula, onde se desenvolvem os processos de selecção positiva e negativa dos timócitos, respectivamente. Embriologicamente deriva dos três folhetos da terceira bolsa faríngea, sendo as CET parte essencial do estroma tímico devido à timopoiese. A timopoiese integra a migração, proliferação, diferenciação e selecção dos linfócitos T.

A transplantação de timo é um tratamento experimental muito promissor os indivíduos em idade pediátrica com atimia, resultante da SDG completa (típica ou atípica) ou da deficiência de FOXN1, uma vez que vai restituir o sistema imunitário a estes indivíduos e prolongar-lhes a vida.

Os dadores e receptores são submetidos a inúmeros testes para determinar a aptidão para o transplante e, neste caso, a compatibilidade HLA e ABO não é necessária. O tecido tímico é devidamente processado, cultivado e transplantado nos músculos quadríceps. Cerca de 3 meses após a cirurgia já se observa timopoiese nas biópsias e linfócitos T naïve em circulação, bem como produção de imunoglobulinas e anticorpos. A sobrevivência é superior a 70%, com um tempo de seguimento médio de 4,7 anos. As complicações mais comuns são infecções, maioritariamente bacterianas, doenças autoimunes e particularmente doenças da tiróide.

Palavras-chave: Timo; Transplantação de timo; Atimia; Síndrome de DiGeorge; FOXN1

Abstract

The thymus is located at the anterior mediastinum. Histologically is divided in cortex and medulla where positive and negative selection of thymocyte take place, respectively. Embryologically derives from the third pharyngeal pouch's three layers, being TEC an essential part of the thymic stroma due to thymopoiesis. Thymopoiesis encloses T cells' migration, proliferation, differentiation and selection.

Thymus transplantation is a very promising but still experimental treatment for athymic pediatric patients' secondary to complete DGS (typical or atypical) or FOXN1

deficiency. This procedure is able to reconstitute this patients' immune system and extend their life.

Donor and recipients are widely screened before going under transplantation and, in this specific case, HLA and ABO matching is not required. Thymus tissue is properly processed, cultured and transplanted into the quadriceps muscles. About 3 months after surgery biopsies may already show thymopoiesis and circulating naïve T cells, as well as immunoglobulin and antibodies synthesis. Survival rate is higher than 70% with a mean follow-up time of about 4,7 years. Most common complications are infection, predominantly bacterial, autoimmune diseases and particularly thyroid disease.

Keywords: Thymus; Thymus transplantation; Athymia; DiGeorge Syndrome; FOXP1

1. Introdução

O timo é um órgão epitelial linfático primário rodeado por uma cápsula mesenquimatosa, que está localizado na porção antero-superior da cavidade torácica, constituindo o mediastino anterior. ^[1] É composto por dois lobos laterais unidos medialmente, com excepção das suas extremidades que se mantêm separadas. Aumenta de volume, de superior para inferior e apresenta quatro faces: anterior, posterior e duas laterais, bem como duas extremidades: superior e inferior. ^[2]

Este órgão está contido na loca tímica, a qual é constituída pela fáscia pré-traqueal da fáscia cervical e pelo ligamento esterno-pericárdico superior anteriormente, pela fáscia tiro-pericárdica e pelo pericárdio posteriormente, pela bainha carotídea superior e lateralmente e pelas veias braquiocefálicas e vasos torácicos internos, clavícula e primeira cartilagem costal inferior e lateralmente. A cápsula fibrosa que envolve o timo está estreitamente aderente à cápsula tiroideia, sendo por isso muito difícil de isolar. Contudo a sua face interna, mais delgada e laxa, facilita a extracção do timo da sua loca, com excepção da extremidade superior que se continua com o ligamento tiro-tímico.

Anteriormente o timo relaciona-se com a lâmina pré-traqueal da fáscia cervical, os músculos infra-hioideus, o espaço supra-esternal, o ligamento esterno-pericárdico superior, o manúbrio esternal e os grandes vasos torácicos internos. Posteriormente relaciona-se com as veias tiroideias inferiores e braquiocefálicas que estão contidas na fáscia tiro-pericárdica, com a traqueia e com o tronco braquiocefálico, com a porção inferior da artéria carótida comum esquerda e pericárdio. Lateralmente relaciona-se com o pedículo vículo-nervoso do pescoço e a sua bainha, com a pleura, com os pulmões e com os nervos frénicos. Superiormente está em contacto com a glândula tiroideia, podendo apresentar ou não um ligamento tiro-tímico nesta localização. Inferiormente relaciona-se com o pericárdio ao nível da quarta ou quinta costela. (figura 1)

A vascularização do timo é feita pela artéria torácica interna e artérias tiroideias inferiores, as veias tímicas principais e acessórias drenam para a veia braquiocefálica esquerda e para as veias torácicas internas e tiroideias inferiores, respectivamente. A drenagem linfática deste órgão faz-se para os gânglios mediastínicos anteriores e para-esternais e é enervado pelo sistema nervoso simpático. Cada lobo é individualmente provido por estes componentes supracitados. ^{[2] [3]}

A definição das funções do timo foi uma das últimas descobertas científicas. Nos últimos dez anos pudemos assistir a diversos avanços na compreensão da sua organogénese, regulação genética do ambiente intratímico e à migração mediada dos precursores dos linfócitos T de acordo com os diversos microambientes do estroma tímico. Antigamente pensava-se que o timo era o local onde se mantinha a alma ou onde se fazia a purificação do sistema nervoso, devido à sua origem etimológica. Mais tarde pensava-se que este órgão era uma espécie de almofada protectora da cavidade torácica ou o regulador primordial da função pulmonar. ^[4] Hoje em dia, sabe-se que é no timo que se realiza o desenvolvimento funcional dos linfócitos T, tendo por isso um papel muito importante na imunidade celular, e é alvo de intensa investigação. É um órgão transitório, que evolui desde a concepção até aos três anos de idade, momento a partir do qual inicia um processo de involução. O timo vai adquirindo uma estrutura gradualmente mais fibrótica e adiposa, até que se torna vestigial por volta dos 25 anos de idade. Contudo, pode persistir no adulto.

O timo apresenta histologicamente septos, que dividem os dois lobos em lóbulos que, por sua vez, estão divididos em duas zonas: córtex (zona periférica) e medula (zona central). O córtex é formado por uma matriz de tecido conjuntivo denso e por linfócitos T imaturos, sendo também onde ocorre a selecção positiva destes últimos. A medula é formada por tecido conjuntivo laxo, pelos linfócitos T maduros e pelos corpúsculos de Hassall característicos desta região. (figura 2) É na medula que se processa a selecção negativa dos linfócitos T. A área córtico-medular é muito vascularizada. ^[6]

As células epiteliais tímicas (CET) dividem-se em corticais e medulares e são o principal constituinte do estroma deste órgão, participando em todas as fases da timopoiese. ^[1] A timopoiese é um processo complexo e dinâmico que integra a migração, proliferação, diferenciação e selecção dos linfócitos T a partir dos seus precursores celulares. As células hematopoiéticas medulares triplamente negativas para os receptores CD3, CD4 e CD8 migram para a região sub-capsular do timo onde iniciam a sua proliferação. Aqui adquirem positividade para CD3 e para os receptores de células T (TCR- $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$), denominando-se agora duplamente negativas. Seguidamente, os timócitos TCR- $\alpha\beta$ + adquirem simultaneamente CD4 e CD8 e iniciam os processos de selecção positiva e negativa ao longo do córtex e medula tímicos, completando seis estádios de diferenciação celular, que levam grande parte destas células à apoptose. ^[7]

No processo de selecção positiva, as células epiteliais tímicas corticais interagem com os receptores de células T, resultando na expansão de timócitos que reconhecem o Complexo Principal de Histocompatibilidade do *self* (MHC – *Major Histocompatibility Complex*) e que são capazes de reagir especificamente contra antígenos exógenos. No processo de selecção negativa, dá-se a interacção dos timócitos com as células dendríticas provenientes da medula óssea, que se encontram ao longo da junção córtico-medular e da medula do timo. Este processo leva à destruição das células autoimunes, contudo nem sempre é eficaz em prevenir toda a autoimunidade. Desta forma, migram para a circulação periférica células CD3+TCR- $\alpha\beta$ + que são positivas ou para CD4 ou para CD8, fundamentais no controlo das infecções. ^[8]

Embriologicamente, o timo é formado por elementos derivados de todos os folhetos germinativos. As células epiteliais tímicas primitivas derivam bilateralmente da endoderme, da terceira bolsa faríngea embrionária, juntamente com as glândulas paratiróides primordiais, e este processo decorre no início da sexta semana do desenvolvimento embrionário. Estas células epiteliais penetram na mesoderme e são rodeadas por células mesenquimatosas derivadas da crista neural, que vão dar origem às estruturas perivasculares, aos septos e à cápsula do timo. ^[4] Durante a sétima semana da organogénese e até metade da oitava, as componentes tímicas migram caudalmente, separando-se assim das glândulas paratiróides e unindo-se mutuamente na sua posição anatómica final de modo a formarem os dois lobos do timo. A partir deste momento do desenvolvimento embrionário, o timo passa a apresentar células mesenquimatosas, hematopoiéticas e linfóides na sua constituição. A diferenciação entre córtex e medula completa-se por volta da 16ª semana de gestação. Por volta das 14ª-16ª semanas, os linfócitos maduros migram para a periferia para formarem o sistema imunitário. Contudo, a constituição destes nichos celulares primários e os mecanismos moleculares que regulam estes processos permanecem maioritariamente desconhecidos. ^{[1] [5]}

Durante a organogénese do timo da terceira bolsa faríngea, se existir algum defeito genético no decorrer deste processo, pode gerar alterações fenotípicas de todos os órgãos que dela derivem: paratiróides, timo e coração. A Síndrome de DiGeorge (SDG) é um exemplo disso mesmo, sendo o defeito do estroma tímico mais associado à imunodeficiência de linfócitos T.

A SDG resulta habitualmente de uma microdelecção monoalélica de um ou vários genes contíguos no cromossoma 22q11.1, contudo estão igualmente descritas outras causas genéticas e não-genéticas. As manifestações clínicas e a penetrância da doença são muito variáveis, mesmo no que respeita à gravidade da imunodeficiência, que pode variar da normalidade à atimia. Classicamente, esta síndrome é descrita como imunodeficiência T (hipoplasia/aplasia tímica), hipoparatiroidismo, malformações cardíacas e dos grandes vasos e dismorfismos faciais. ^[9] Esta deleção 22q11.2 tem uma incidência de 1:4000 e em 90-95% dos casos devem-se a uma mutação *de novo*, enquanto apenas 5-10% são hereditários. Esta deleção também está associada a atraso no desenvolvimento psicomotor, comportamental e psiquiátrico e pode sobrepor-se com outras Síndromes e alterações genéticas tais como: Síndrome Velocardiofacial (SVCF) consideravelmente; Síndrome face-anomalia conotruncal em menor proporção; Deleção única do gene TBX1 raramente; Deleções intersticiais no cromossoma 10p com incidência de 1:200 000; Síndrome CHARGE com incidência de 1:8500. Algumas das associações não genéticas associadas à SDG estão relacionadas com teratogénese por exposição fetal ao ácido retinóico, Síndrome fetal alcoólico e Diabetes Mellitus materna. ^[10]

Consoante as manifestações clínicas, a SDG pode ser classificada como incompleta, quando os indivíduos em idade pediátrica, para além do fenótipo característico desta síndrome, têm um timo de dimensões reduzidas e poucos linfócitos T em circulação que apresentam uma função relativamente normal. Por sua vez, quando existe atimia e daí Imunodeficiência Severa Combinada (SCID), em cerca de 1% dos casos de SDG, esta condição denomina-se SDG completa. Cerca de metade das crianças com SDG completa são homozigóticas para a mutação 22q11.2. O diagnóstico da SDG completa depende dos achados clínicos, juntamente com as alterações imunológicas descritas e independentemente da descrição ou não de uma alteração genética. A atimia é diagnosticada pela ausência de linfócitos T naíves em circulação, bem como pela existência de anormalidades nos TCR. ^{[9] [10]}

A SDG completa pode ainda ser dividida na sua classificação fenotípica em típica – linfócitos T $<50 \text{ mm}^3$ e sem resposta aos mitogénios – e atípica – linfócitos T $<50 \text{ mm}^3$, *rash* generalizado associado a infiltrados inflamatórios na pele e células T oligoclonais em circulação. As crianças com SDG completa típica podem evoluir para o fenótipo

atípico, sendo que este último pode ser considerado um subgrupo da Síndrome de Omenn.
[9]

O gene Forkland box N1 (FOXN1) está envolvido na regulação positiva e negativa da transcrição do promotor RNA polimerase II, no desenvolvimento dos folículos capilares, na homeostasia dos linfócitos e na regulação da transcrição dependente do DNA. Este gene localiza-se no braço longo do cromossoma 17 (17q11.1-11.2). [12]

A deficiência deste factor de transcrição, habitualmente causada por uma mutação *missense* no locus *nude*, resulta num fenótipo *nude/SCID*. Este fenótipo caracteriza-se por atímia com consequente diminuição dos linfócitos T circulantes, alopecia e distrofia ungual. O FOXN1 é essencial para o desenvolvimento das células epiteliais tímicas e para a prevenção da sua involução. [14]

A transplantação de timo tem como objectivo repor o número e função das células T. Apesar de ser inicial e maioritariamente direccionada para os indivíduos com SDG completa, a transplantação de timo tem também hoje um papel experimental importante no tratamento a longo prazo dos indivíduos com défice de FOXN1 atímicos.

2. Objectivos

Este trabalho pretende fornecer uma revisão de conteúdos científicos identificados ao longo dos últimos dez anos em relação ao timo e especificamente em relação à indicação para a sua transplantação na idade pediátrica.

Esta é uma área muito recente e que ainda levanta muitas questões, não só porque o timo foi um dos últimos órgãos do corpo humano a definir a sua verdadeira função, mas também pela peculiaridade da técnica cirúrgica utilizada e que se pretende explicitar.

É igualmente objectivo deste trabalho rever alguns dos *outcomes* cirúrgicos, nomeadamente a imunologia, a sobrevivência e as complicações pós-operatórias mais comuns que advêm da transplantação de timo como tratamento da imunodeficiência primária severa dos indivíduos atímicos.

3. Revisão da literatura

3.1. Pré-transplantação

Este é um tratamento promissor, que pretende evitar a morte dos indivíduos atímicos devida a infecções, por volta dos dois anos de idade, como se verifica nestas crianças pela história natural da doença.

O consentimento informado é recolhido dos pais dos dadores e dos pais dos receptores nesta fase. ^[11]

3.1.1. Dadores e receptores

A transplantação de timo é considerada um tratamento em estudo, para os indivíduos em idade pediátrica com atimia, resultante da SDG completa ou da deficiência de FOXP1. ^{[13] [14]} É ainda importante definir a diferença entre fenótipos típico e atípico nos primeiros indivíduos, uma vez que os pacientes atípicos podem rejeitar o transplante. Nos doentes atípicos há que despistar a existência de células T maternas em circulação (muito raras nos doentes atípicos e cuja interferência nos resultados pós-transplante ainda não está definida) e doença do enxerto contra hospedeiro. Desde modo, requerem imunossupressão peri-operatória. ^[15]

Para determinar se estão aptos ou não, os sujeitos atímicos propostos para transplante são submetidos a uma avaliação cardíaca prévia, bem como uma série de determinações analíticas que incluem electrólitos, função hepática e renal, tipagem HLA e serologias para Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida tipo 1 (HIV-1), Vírus da Hepatite B e C (HBV e HCV), Vírus Herpes Humano tipo 6 (HHV6), Vírus Epstein Barr (EBV) e Citomegalovirus (CMV). ^[15]

Os dadores são habitualmente crianças com idade inferior a 7 meses (FOXP1) e inferior a 9 meses (SDG completa), portadores de doença cardíaca congénita que para serem intervencionados, é necessário remover o timo para se aceder ao campo cirúrgico. ^{[13] [14]} Dadores mais velhos são desconsiderados devido ao processo de involução natural do timo que o torna mais difícil de processar e à maior probabilidade de contacto com infecções virais prejudiciais para os receptores, tais como CMV, HHV6 e EBV. Também estes são sujeitos a serologias virais e bacterianas padronizadas (ou as suas mães

biológicas caso tenham menos de 1 mês de vida) que determinam se podem ou não ser dadores quando as serologias são negativas ou positivas, respectivamente. É ainda necessário determinar se o dador tem mais de metade de células T naïve em circulação para determinar a viabilidade funcional do timo. ^[9]

Normalmente os antígenos HLA e ABO são pedidos, contudo não é necessário haver compatibilidade entre dador e receptor para o desenrolar do processo de transplantação.

3.1.2. Processamento do material para transplante

O tecido tímico alogénico é retirado pelo cirurgião pediátrico cardíaco no bloco operatório e, em vez de ser descartado, é recolhido para ser devidamente processado em laboratório. (figuras 3 e 4)

O tecido recolhido de forma asséptica é cortado em pequenas porções (15x15x0.5mm) e colocado em placas de cultura nutritivas com filtros de nitrocelulose à temperatura corporal e com 5% de CO₂.

Entre o 12º e o 21º dia de cultura, as células centrais de todas as placas são retiradas e testadas para a existência de bactérias, mycoplasma e fungos. Não podem ser encontradas endotoxinas em pelo menos uma das culturas de tecido tímico e até menos de 24 horas antes do transplante. Imediatamente antes da cirurgia é ainda feito uma coloração Gram para despistar possíveis contaminações bacterianas do material tecidular a transplantar. ^[9]

3.2. Transplantação

3.2.1. Técnica cirúrgica

A transplantação de timo é efectuada por um cirurgião pediátrico que transplanta o tecido tímico processado do dador, no músculo quadrícipete do doente atímico, por via aberta. Esta ocorre após cerca de 2 a 3 semanas de cultura do material excisado e após todos os estudos estarem completos. ^[9]

Esta cirurgia é realizada sobre anestesia geral e consiste em criar bolsas individuais para cada porção de timo, em ambos os quadrícipetes. (figura 5)

O suprimento vascular advém dos capilares do músculo que vão invadir o tecido enxertado, para assim promoverem o seu desenvolvimento.

3.3. Pós-transplantação

3.3.1. Outcomes cirúrgicos

Após a transplantação dos doentes atímicos, verifica-se o desenvolvimento de um timo funcional, com *outcomes* idênticos independentemente do uso de imunossupressão. Dois meses após a cirurgia já se observa timopoiese a partir de células No 3º mês, já se detectam linfócitos T naíve na circulação sanguínea. ^[9] Estas determinações são realizadas através de biópsias dos enxertos alogénicos 2 a 3 meses após o transplante, para analisarem não só o número absoluto de células T em circulação, mas também o repertório de células T e a sua resposta proliferativa à fitohemaglutinina (PHA), à concanavalina A e aos testes cutâneos para os antígenos do Tétano e Candida. ^[13] Desta forma prova-se que os linfócitos T circulantes são derivados do enxerto e não correspondem a uma recuperação espontânea do timo nativo.

Os linfócitos T atingem o pico da sua contagem 1 a 2 anos após o transplante e depois estabilizam. Contudo a contagem de CD4+ e CD8+ mantém-se sempre inferior ao percentil 10 para a idade, o que não é sinónimo de infeções. Em relação aos linfócitos B, também se verifica síntese de imunoglobulinas e de anticorpos após o transplante. Uma das crianças com deficiência de FOXP1 foi submetida a um transplante de medula óssea, não chegando a desenvolver linfócitos T naíve devido à ausência do timo. ^[14]

A taxa de sobrevivência foi superior a 70% e alguns indivíduos mantêm seguimento por mais de 13 anos, sendo a média cerca de 4,7 anos após o transplante. (gráfico 1) Nenhuma morte registada após a transplantação de timo foi secundária a esta. Foi ainda possível descontinuar a antibioterapia e as imunoglobulinas de substituição na maioria dos doentes, sem alterações deletérias para a sua imunidade. Estes resultados parecem corroborar com a hipótese de que a transplantação de timo é eficaz em aumentar a sobrevivência destas crianças com atímia secundária à SDG completa ou à deficiência de FOXP1. ^{[13] [14]}

As complicações mais frequentes são as infeções, no período que antecede o desenvolvimento dos linfócitos T maduros (9 meses), e a autoimunidade. As infeções mais comuns são as bacterianas principalmente nos primeiros 6 meses de vida (40%),

mas nenhuma foi originária da cirurgia. Os vírus que provocaram mais infecções foram o EBV, o CMV e o vírus parainfluenza. ^{[9] [13]}

Todas as doenças autoimunes que se manifestaram após a transplantação de timo são consideradas complicações deste procedimento. A afecção da glândula tiroideia (Tiroidite de Hashimoto e Doença de Graves) é a mais prevalente pós-transplante, contudo o mecanismo que lhe é subjacente ainda não está totalmente esclarecido. ^{[13] [14]} Existem ainda outras complicações tais como enterite e *rash* generalizado com menor representação.

Apesar da transplantação de timo ser um tratamento inovador e promissor para as crianças atímicas, a comorbilidade inerente a esta condição é substancial, pelo que é necessária uma abordagem multidisciplinar coordenada.

4. Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Miroslava Gonçalves, pelo apoio, disponibilidade e revisão deste trabalho, bem como pela confiança que depositou em mim e nos meus conhecimentos.

À Professora Doutora Maria do Céu Machado pela oportunidade de elaborar este trabalho na Clínica Universitária de Pediatria.

À secretária do Departamento de Pediatria, Paula Belmonte, pela simpatia, orientação e ajuda indispensáveis no decorrer de todo o processo.

Aos meus pais e irmãs pela compreensão, incentivo e resiliência, sem os quais eu não teria conseguido.

Ao meu namorado e aos meus amigos pelo carinho, força e conselhos que me levaram a completar este trabalho com êxito.

5. Referências bibliográficas

1. Gordon J. and Manley N.R. (2011) Mechanism of thymus organogenesis and morphogenesis. 138(18): 3865-3878
2. Rouvière H. y Delmas A. (2005) Anatomia Humana, Discriptiva, Topográfica e Funcional. 11ª edición. Masson. Volume 1: 546 – 549
3. Rouvière H. y Delmas A. (2005) Anatomia Humana, Discriptiva, Topográfica e Funcional. 11ª edición. Masson. Volume 2: 365 – 366
4. Nishino M. et al. (2006) The Thymus: A Comprehensive review. 26:335–348
5. Farly A. M. et al. (2013) Dynamics of thymus organogenesis and colonization in early human development. 140(9): 2015-2026
6. Ross, M. H.; Pawlina, W. (2008) Histologia - Texto e Atlas: em correlação com a biologia celular e molecular. 5.ed. Editora Guanabara Koogan. 496
7. Lacerda J. F. (2004) Reconstituição Imunológica após transplante alogénico de células estaminais. Acta Méd. Port. 17: 471-480
8. Von Boehmer H. et al. (2003) Thymic selection revisited: how essential is it? Immunol. Rev. 191:62-78
9. Markert M. L., Devlin B. H., McCarthy E. A. (2010) Thymus transplantation. 135(2): 236-46
10. Davies E. G. (2013) Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. Vol. 4 322 doi: 10.3389
11. Li B., Li J., Devlin B. H. and Markert M. L. (2011) Thymic microenvironment reconstitution after postnatal human thymus transplantation. 140(3): 244-259.
12. Albuquerque A. S. et al (2012) Human FOXP1-Deficiency Is Associated with $\alpha\beta$ Double-Negative and FoxP3+ T-Cell Expansions That Are Distinctly Modulated upon Thymic Transplantation. 7(5): e37042
13. Markert M. L. et al. (2007) Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. 109(10): 4539-4547
14. Markert M. L. et al. (2011) First use of thymus transplantation therapy for FOXP1 deficiency (nude/SCID) a report of 2 cases. 117(2) 688-96

15. Markert M.L., Devlin B. H., McCarthy E. A., Chinn I. K., Hale L. P. (2008)
Thymus Gland Patology. Clinical, Diagnostic and Therapeutic Features. Milan,
Springer-Verlag. Chapter 30: 255-267
16. Netter F. (2006) Atlas of Humanan Anatomy, 4th Edition. Elsivier.

6. Quadros e figuras

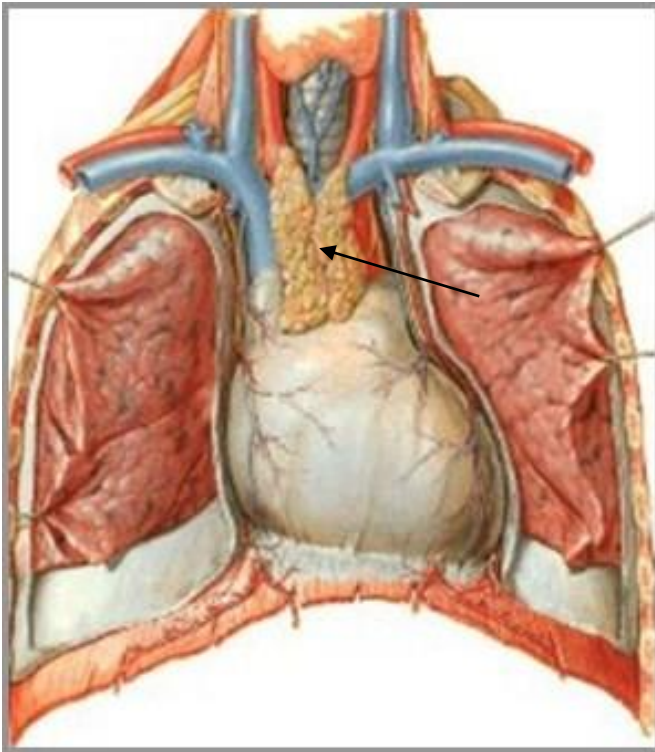


Figura 1: Localização anatómica do timo (seta preta – timo).^[16]

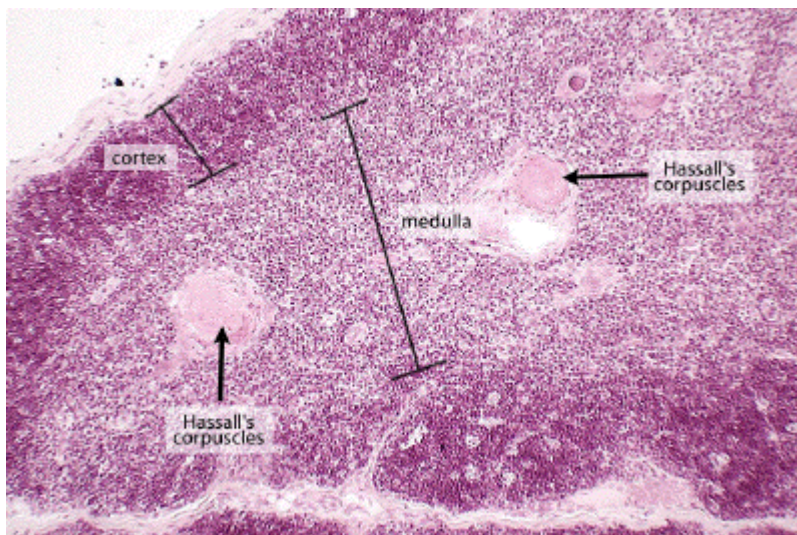


Figura 2: Histologia do timo.^[6]

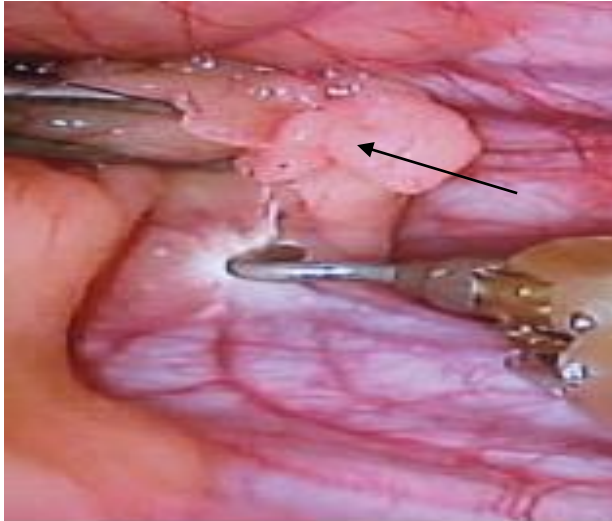


Figura 3: Abordagem toracoscópica do timo (seta preta – timo).

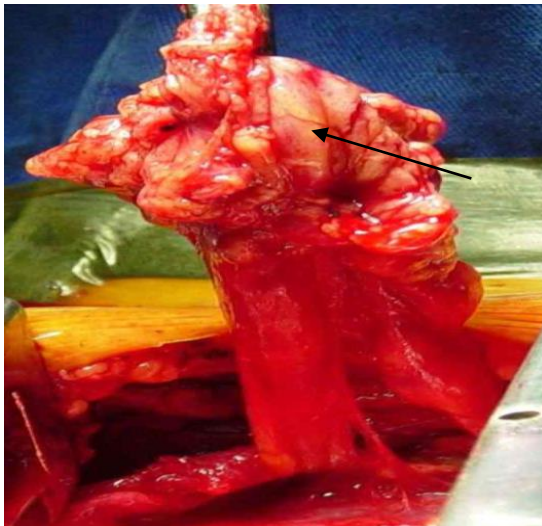


Figura 4: Abordagem toracotômica do timo (seta preta – timo).

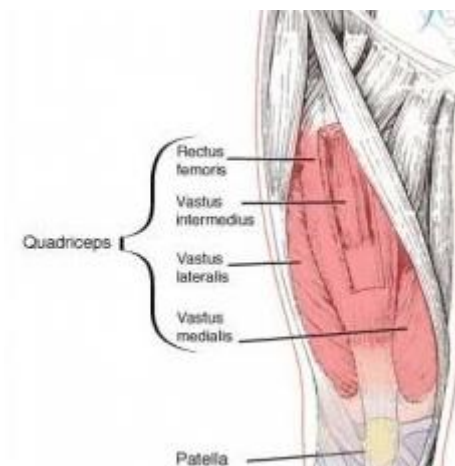


Figura 5: Músculo quadrícipete.

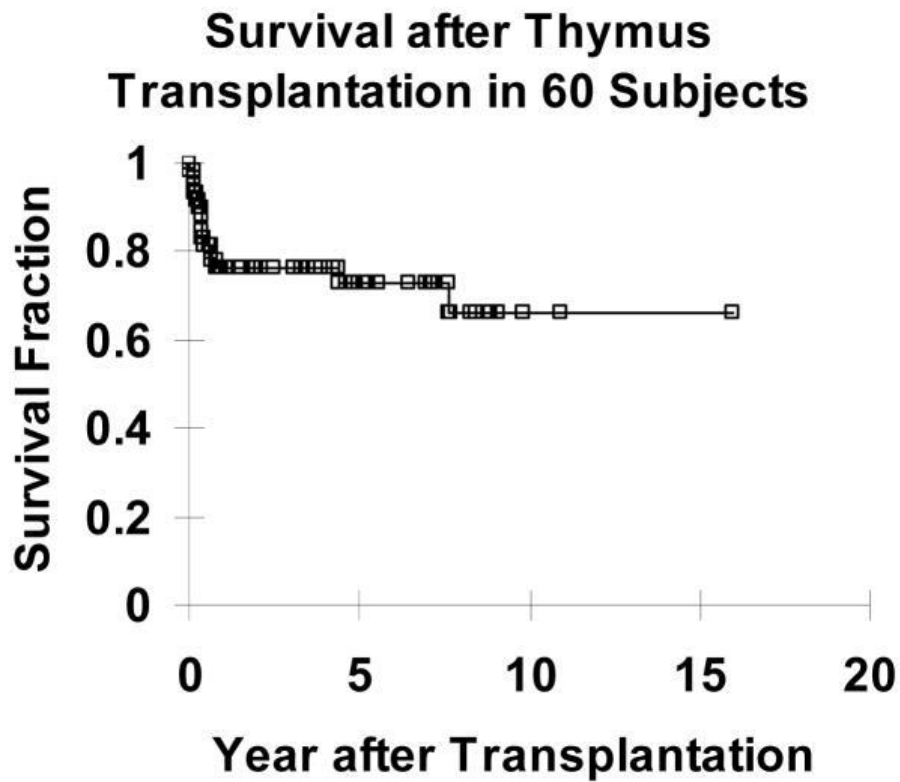


Gráfico 1: “Kaplan Meier survival curve of subjects with complete DiGeorge anomaly who underwent thymus transplantation. Forty three of sixty transplanted subjects survive.” [9]